

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-156928

(43)Date of publication of application : 20.06.1989

(51)Int.Cl. A61K 39/395

A61K 39/395

(21)Application number : 62-301143 (71)Applicant : HITACHI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 27.11.1987 (72)Inventor : IRIE DAISUKE
SUMIYAMA HIROSHI

(30)Priority

Priority	36224186	Priority	25.09.1987	Priority	JP
number :		date :		country :	

(54) ANTI-CANCER ANTI-SERUM AND PRODUCTION THEREOF

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an anti-serum capable of remedying cancers irrespective of difference between individuals of patients, kinds of cancers and existence of cancer antigen in blood, capable of being bonded to protein, containing an antigen to dye showing hapten action.

CONSTITUTION: An anti-serum which is injected to cancerous tissue, bonded to the tissue and contains an antigen which specifically reacts with dye to show hapten action such as Naphthol Black, KINAKURIN (C23H22C12O3O), Aniline Black or Fuchsin and can destroy cancerous tissue. Dye to become an antigen against an antibody contained in the anti-serum is directly injected to cancerous tissue of warm-blooded animal or human (preferably 0.01W1mg based on 1cm³ volume of cancerous cell) or the vicinity thereof by a syringe and then the anti-serum

is administered to destroy cancerous tissue. The anti-serum is obtained by immunizing a warm-blooded animal against a bonded substance of dye to show hapten action and protein and collecting serum from the warmblooded animal.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application
other than the examiner's decision of
rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for
application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報 (A) 平1-156928

⑬ int. Cl.⁴

A 61 K 39/395

識別記号

A D U

庁内整理番号

D-7252-4C

E-7252-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)6月20日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 がん用抗血清及びその製造法

⑯ 特 願 昭62-301143

⑰ 出 願 昭62(1987)11月27日

優先権主張 ⑱ 昭62(1987)9月25日 ⑲ 日本(J P) ⑳ 特願 昭62-241869

㉑ 発 明 者 入 江 大 祐 茨城県日立市東町4丁目13番1号 日立化成工業株式会社
茨城研究所内

㉒ 発 明 者 住 山 弘 茨城県日立市東町4丁目13番1号 日立化成工業株式会社
茨城研究所内

㉓ 出 願 人 日立化成工業株式会社 東京都新宿区西新宿2丁目1番1号

㉔ 代 理 人 弁理士 若 林 邦 彦

明 細 書

1. 発明の名称

がん用抗血清及びその製造法

2. 特許請求の範囲

1. 抗原と融合することができ、かつ、ハプテン作用を示す集料に対する抗体を含有してなるがん用抗血清。

2. ハプテン作用を示す集料と蛋白との融合物で、過免疫物を免疫した後、抗原血動物から血清を採取することを特徴とするがん用抗血清の製造法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は抗血清に関する。さらに詳しくは、がん組織に侵入され、これと結合し、ハプテン作用を示す集料と特異的に反応してがん組織を破壊することができる抗体を含む抗血清及びその製造法に関する。

(従来の技術)

がんに対する特異的な抗体を用いるならば、がん

の治療や診断が可能であるから知れないと言うアイデアはがんの免疫学的研究を進展させた原動力であり、更にこの分野の研究によって積み上げられた知識は免疫学、生物学、バイオエンジニアリング等の発展に大きな貢献をもたらしてきた。

今日、実験的動物がんにおいてはヒトがんとは異なつて、がん特異抗原が存在することが証明されており、がんに対する特異抗体を用いてがんを治療しようという動物実験あるいは臨床試験は、数多く試みられて来ている。しかしながら、そのほとんどが希望できる成果をもたらさずに終わっており、一時期にはがんの特異抗体を用いた治療は可能ではないと考えられるまでに至つた。

しかし、通常のがんの免疫療法については、今日新しい価値がなされなければならないと考ええる。すなわち、がん特異抗原性はいずれも複雑であることから、がん特異抗原の決定や精製、更にはその抗原に対する特異抗体の生産は通常非常に困難であるため、臨床の実験に使用された抗体が希な

して癌細胞に目標がんに対する免疫特異性を持つていたか否かについては十分に疑問が残る。更に言及した、もしこれらの使用された抗体が、がんは特異的であったと仮定しても、その抗体が目標がんと十分な反応を起こし得るだけの強い免疫原性を保持していたのであろうかと言う疑問となつてくる。これらの抗体側の問題に加えて、目標がんの抗原性が微弱であると言う事実は、その攻撃された抗体を引きつけるだけの十分な強さをがんが持つていないと言うことでもあり、がん側の問題をも加算することになる。

上記の説明から明らかなように、がんの抗原性が微弱であると言う事実はがんの免疫療法を阻害なものとする本質的な問題であり、過去の試みの不成功の原因の大きな部分を占めていると考えて間違いないであろう。

事実、最近のモノクローナル抗体を用いた動物実験の結果では、がんあるいはがん関連抗原に対して臨床的特異性を持つ抗体を用いるならば目標がんの過剰を抑制し得ることが証明されている。

すがん、または同一組織から発生したがん)の間に共通な抗原性があるのか否かもまた不明である。それゆえに、一つのヒトがんを材料としてがん特異的モノクローナル抗体を調製したとしても、その抗体が他の患者のがんに対しても免疫特異性を示す可能性はほとんど期待し得ないわけである。

この問題を克服するため患者自身のがん(自家がん)を用いてモノクローナル抗体を調製するという方法も考えられるが、患者自身から得たがんの特異抗原の決定およびその抗原に対するモノクローナル抗体を産生するという操作は長期間の時間を要する方法であり、加えて個々の患者のがんに対してそれぞれモノクローナル抗体を産生するという方法は、臨床的には極めて実行困難なことは明らかである。さらに、これに代わる方法として、前もって各種のヒトがんに対してそれぞれ特異的なモノクローナル抗体を作っておき、これらを組合せて用いるという方法も考え得るかも知れないが、その組合せ抗体のうちのいずれかが目標がんの抗原と免疫的に会合するか否かは全く保証がない。

(ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン (New England Journal of Medicine) 第306巻517頁(1982年)参照)。そしてこれらのモノクローナル抗体で得られた結果は特異抗体によるがん治療の可能性について再認識をもたらしたばかりでなく、更にモノクローナル抗体を用いるならばヒトがんの予防免疫も可能であるかも知れないという期待をももたらすことになった。

【発明が解決しようとする問題点】

しかしながら、がん特異性モノクローナル抗体を臨床に応用する機会を想定してみると、新たな問題に遭遇する、まず第一に、一人人間のがんは特異抗原が存在するのであろうかという点である。ヒトがんのうちでもある種のがん、例えばメラノーマやウイルス性がんはそれぞれ特異抗原を持っていることが知られている。しかし、全てのヒトがんがそれぞれ特異抗原を持っているか否かについては未だに明らかではない。更に、ある一定の癌種に属するがん(例えば同一の組織系を来

モノクローナル抗体を用いてがんの治療を行う場合、もう一つ問題がある。過去においては一つのがん組織を破壊するがん細胞は全て同一な性質を持つと考えられていたが、最近、同一がん組織を構成するがん細胞ですらいくつかの亜集団から成り立っていることが明らかになってきたことである。しかも、一つのがん組織の中で大群を支配している亜集団をなんらかの方法で抑制するとこれまで抑制されていた他の亜集団のがんが代わって台頭して来ることも判明している。このため、理論的には、不完全な治療はその治療に対して感受性のあるいくつかの亜集団の増殖を促さるだけになることになるであろう。そして、このような経過を通じて生存した亜集団はその用いられた療法に抵抗性を持ち、しかもそのがん組織の大勢を占める亜集団となる。すなわち、モノクローナル抗体の特長であるところの極めて明確な免疫特性は、逆に目標がん組織内の一つの亜集団をしか攻撃できないという不利をもたらすことになる。もし各種のがんに対する特異モノクローナル抗体

を作り、これを混合して用いると仮定しても目標がんの亜集団の形成が明らかでない以上、多くは期待し得ないであろう。しかも、同一がん組織内の亜集団の形成は従来あるいは宿主防御反応による選択等によつて動的に変化することも知られており、モノクローナル抗体の特異性の目標をどこに定めるか、あるいはまた、どのような特異性をもつ抗体を製するに附えておけばよいのかを決定することは極めて困難である。

以上の問題を克服するため我々は、その存在が不確かながん細胞系に代えてハプテンを用いることとし、がん組織に選択的にハプテンを人工的に結合させ、次いでこのハプテンに対する特異抗体血清を産生し、これを投与することによりがんが治療することを見出し本発明を完成させるに至つた。

〔問題点を解決させるための手段〕

第1の発明は、蛋白と結合することができ、かつ、ハプテン作用を示す染料に対する抗体を含有してなる例がん用抗血清に関する。

のヒトがん等のがん細胞又はがん組織、牛、馬等の動物の筋肉、肝、腎、皮膚等の蛋白、牛、馬、ヒト等からの各種血清蛋白（例えば、血清アルブミン、血清グロブリン等）、卵白アルブミン等がある。

前記染料と蛋白との結合物は、両者をpH6.4～7.4の等張化緩衝液（例えば、リン酸緩衝液、エチレンジアミン四酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液等）中、室温乃至10℃で、好ましくは70～85℃で混合することにより得ることができる。反応時間は、0.5～2.4時間であれば十分である。染料は蛋白に対して10～1000重量%使用するのが好ましい。染料が少なすぎると染料に対する抗体の産生量が少なくなり、多すぎると選択等による染料の除去操作に時間がかかるようになる。過剰の染料は選択等により除去しておくのが好ましい。

上記結合物は、このようにして得られた混合液の原形のまま、温血動物の免疫に使用するのが好ましいが、反応液から分離して使用することがで

上記の染料としては、ナフトールブルーブラック ($C_{12}H_8N_4Na_2O_5S_2$)、キナクリン ($C_{22}H_{12}Cl_2N_4O_5$)、ボンソー3R ($C_{11}H_{12}N_4Na_2O_5S_2$)、アニリンブラック (アニリン低重合体)、アニリンブルー、フタシン、($C_{10}H_8N_4O_4Cl$)等があり、ここに示したような置換染色用染料が特に好ましい。上記がん用抗血清は温血動物からのものである。該温血動物としては、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ウマ、ヤギ、ヒツジ等がある。

上記がん用抗血清は、好ましくは第2の発明によつて製造することができる。

第2の発明は、ハプテン作用を示す染料と蛋白との結合物で温血動物を免疫した後、該温血動物から血清を採取することを特徴とするがん用抗血清の製造法に関する。

ここで、染料及び温血動物は、前記で説明したのと同様のものが使用される。

上記染料と結合させる蛋白としては、ザルコーマ180、ルイス肺がん、ウオーカー256、宮田内腫瘍の動物がん、胃がん、肺がん、皮膚がん等

きる。この場合、上記緩衝液は、必ずしも等張化されている必要はない。分離された結合物は、上記と同様の等張化緩衝液に分散させて使用される。

上記結合物は、温血動物に免疫されるが、この免疫は腹腔内注射の方が好ましい。免疫は、上記結合物が分散している等張化緩衝液に、必要に応じて免疫補助剤を添加し、これを温血動物に腹腔注射、腹腔内注射、皮下注射等により行うことができる。

免疫緩衝液としては、フロイントの集合アジュバント、カリミユウバン、アラム等があり、これらは、産法に従い使用され、高抗体価の血清を得るためには使用した方が好ましい。

上記の免疫によつて動物の血清内に、上記結合物に対する抗体だけでなく、同時に前記染料に対する抗体及び前記蛋白に対する抗体も産生する。

この後、温血動物から血液を採取し、遠心分離等により上清を採取する方法などの方法によつて抗血清を得ることができる。

上記からも明らかなように、この抗血清中には、

前記結合物に対する抗体及び前記蛋白に対する抗体が含まれるが、これらはがん治療には不局であるため、また、場合によっては副作用の原因になることもあるので、血清から除くのが好ましい。このため、血清又はこれを生理食塩水で希釈したものに前記結合物及び蛋白を添加し、それぞれの抗体と結合させた後、遠心分離、ろ過等により除くことができる。このように、不局な抗体を除く場合、これに必要な抗原の最少量は、血清の考案系列を参照し、一定量の抗原を添加し、抗原-抗体反応物の生成の有無を確認する方法等の方法によって決定することができる。

第1の発明に係るまたは第2の発明によつて得られる抗血清を用いたがん治療は、該抗血清に含まれる抗体に対して抗原となる染料を、腫瘍動物又はヒトのがん組織又はその近傍に、注射器等で直接に注入しておき、この後、上記抗血清をがん組織又はその近傍に注射器等で直接投与する方法、静脈注射する方法等によつて行なうことができる。この治療によつて、がん組織に注入された染料と

この染料に対する抗体が特異的に反応し、がん組織が染色される。

この場合、染料の注入量は、がん組織の容積1 cm^3 当り、0.01~1 mg であるのが好ましく、抗血清は、注入した染料に対応した量であるのが好ましい。

このようながん治療は、皮膚がん、乳がん、胃がん、肝臓がん等の悪性がんの治療に適している。
(作用)

第1の発明に係る又は第2の発明により得られるがん用抗血清は、予め、がん組織に特定の染料を注入しておき、この後、該染料の抗体を含む抗血清を投与することにより、がん組織又はその近傍で抗原-抗体反応が起こり、アレルギー反応によつて血管が拡張されると共に、産生される免疫活性物質の作用によつてがん組織が破壊される。このように染料を抗原とすることによつて、従来抗原となつていた患者自身のがんの特異抗原を決定する必要がないこと、がん組織の免疫原性を考慮する必要がないこと、血液中のがん抗体の影響を

受けることがないこと等から、がんの悪化に関係なく、がん患者で抗原抗体反応を起こさせ、がんを治療することができる。

【実施例】

例1

【ラットウオーカー腫瘍蛋白の製造】

ウイスター系ラットのウオーカー256腫瘍をpH7.4のリン酸緩衝液で洗って赤血球を除き、ついで細砕した。

次に、蒸留水で洗った後、細砕した腫瘍に、その3倍量の蒸留水を加え、ミクロホモジナイザー(池本理化工業(株)製40-1062)によつて、水中、40,000rpmで5分間、ホモジナイズ(摩砕)した。この後、5倍量の蒸留水を加え、4,000rpmで10分間、4℃にて遠心分離し、上清を採取して凍結乾燥し、ラットウオーカー腫瘍蛋白を得た。

製造例2~11

【各種結合物の製造】

例1に示す蛋白200 mg をpH7.2の0.15

M等張化リン酸緩衝液10 mL に加え、30分間、37℃でインキュベート(振盪)した。これに、表1に示す染料を含むリン酸緩衝液(染料の濃度1 mg/mL 、使用したリン酸緩衝液は上記のものと同じ)5 mL を選択しながら徐々に加え、完全に混合した。30分間、25℃で振盪してついで凍結乾燥を行い、水に対して染料がもはや溶出しなくなるまで約6日間、得られた混合液を透析した。この後、混合液を凍結乾燥して染料と蛋白の結合物を得た。

表1 蛋白と染料

	染料	蛋白
製造例2	ナフトールブルーブラック	ラットウオーカー腫瘍蛋白
#3	"	牛血清アルブミン
#4	"	卵白アルブミン
#5	"	牛血清グロブリン
#6	ボニンソ-3R	牛血清アルブミン
#7	キナクリン	"
#8	アニリンブラック	"
#9	アニリンブルー	"
#10	フクシン	"

実施例 1

製造例 2 で得られたナフトールブルーブラツクとラットウオーカー腫瘍抽出物の結合物を用いた。この結合物を分選させた生理食塩液（濃度 1.0 mg/m\% ） 0.5 ml をフロイントの完全アジュバント 0.5 ml と混合し、 0.2 ml をラット同腹皮下に及び、 0.6 ml を腹部皮下に注射した。1 か月後に上記と同じナフトールブルーブラツクとウオーカー腫瘍抽出物の結合物を分選させた生理食塩液（濃度 1.0 mg/m\% 、アジュバントなし）を腹腔内に注入した。その 2 週間後に心臓穿刺法で血液を採取し、血清を分離した。

血清中の抗ウオーカー腫瘍抽出物抗体を除去するため、予め一部の血清を取り、その段階で抗血清を作つて、これとウオーカー腫瘍抽出物の免疫反応により、抗ウオーカー腫瘍抽出物抗体を完全に吸収するのに必要なウオーカー腫瘍抽出量を決定した。抗血清に計算量のウオーカー腫瘍抽出物を混合して、一晩、 40°C に保温した。ついで $10,000 \times g$ で 1 時間遠心沈殿させた。その上清を取り、ダブルゲル

結合物として製造例 5 で得られたナフトールブルーブラツクと牛血清グロブリンとの結合物を用いたこと以外は実施例 1 に準じて抗ナフトールブルーブラツク抗血清を得た。その抗体価は 18 倍であつた。

実施例 5

製造例 2 で得られたナフトールブルーブラツクとラットウオーカー腫瘍抽出物との結合物を用いた。この結合物を分選させた生理食塩液（濃度 1.0 mg/m\% ） 1 ml をフロイントの完全アジュバント 1 ml と混合し、ウサギの両足および頸部両側皮下に $1/4$ つずつ注射した。ついで、1 週間後に上記と同じナフトールブルーブラツクとウオーカー腫瘍抽出物との結合物の生理食塩液（濃度 1.0 mg/m\% ） 1 ml を上記 4 か所に皮下注射した。その後さらに、3 週間後にナフトールブルーブラツク-腫瘍抽出物結合物の生理食塩液（濃度 3.0 mg/m\% ） 0.5 ml を 2 分して両足皮下注射した。最終免疫から 1 週間後に採血して血清を分離した。次いで、実施例 1 と同様にしてラ

ティフュージョン（double gel-diffusion）法で抗ウオーカー腫瘍抽出物抗体の有無を確かめた結果沈降線は生成せず該抗体は完全に除去されていることがわかつた。ナフトールブルーブラツクの抗体価はダブルゲルティフュージョン法による抗体希釈系列で 52 倍であつた（以下、抗体価は、ダブルティフュージョン法による抗体希釈系列の希釈指数で示す）。

実施例 2

結合物として製造例 3 で得られたナフトールブルーブラツクと牛血清アルブミン（キヤリア）との結合物を用いたこと以外は実施例 1 に準じてナフトールブルーブラツク抗血清を得た。その抗体価は 32 倍であつた。

実施例 3

結合物として製造例 4 で得られたナフトールブルーブラツクと卵白アルブミンとの結合物を用いたこと以外は実施例 1 に準じて抗ナフトールブルーブラツク抗血清を得た。その抗体価は 32 倍であつた。

実施例 4

ラットウオーカー腫瘍抽出物の抗体を除去して、抗ナフトールブルーブラツク抗血清を得た。ナフトールブルーブラツクの抗体価はダブルゲルティフュージョン法による抗体希釈系列で 16 倍であつた。

実施例 6

結合物として製造例 3 で得られたナフトールブルーブラツクと牛血清アルブミンとの結合物を用いたこと以外は実施例 1 に準じて抗ナフトールブルーブラツク抗血清を得た。その抗体価は 32 倍であつた。

実施例 7

結合物として製造例 4 で得られたナフトールブルーブラツクと卵白アルブミンとの結合物を用いたこと以外は実施例 1 に準じて抗ナフトールブルーブラツク抗血清を得た。その抗体価は 32 倍であつた。

実施例 8

結合物として製造例 5 で得られたナフトールブルーブラツクと牛血清グロブリンとの結合物を用いたこと以外は実施例 1 に準じて抗ナフトールブ

ループラック抗血清を得た。その抗体価は16倍であつた。

実験例9

結合物として製造例8で得られたボゾン-3Rと牛血清アルブミンとの結合物を用いた。この結合物を分液させた生理食塩液(濃度20mg/ml)の3mlをフロイントの完全アジュバント3mlと混合し、その1mlをモルモットの前後足皮下に1/4ずつ注射した。ついで、1週間後に上記と同じボゾン-3Rと牛血清アルブミンとの結合物の生理食塩液(濃度20mg/ml)1mlを上記4か所に皮下注射した。その後さらに、3週間後に同液1.0mlを2分して両足に皮下注射した。最終免疫から1週間後に心臓穿刺法で採血して血清を分離した。

血清を実験例1と同様に処理して抗キャリアー抗体を除去し、抗ボゾン-3R抗血清を得た。その抗体価は8倍であつた。

実験例10

結合物として製造例7で得られたキナクリンと

牛血清アルブミンとの結合物を用いて実験例9に準じて抗キナクリン抗血清を得た。その抗体価は32倍であつた。

実験例11

結合物として製造例8で得られたアニリンブラックと牛血清アルブミンとの結合物を用いて実験例9に準じて抗アニリンブラック抗血清を得た。その抗体価は4倍であつた。

実験例12

結合物として製造例9で得られたアニリンブルーと牛血清アルブミンとの結合物を用いて実験例9に準じて抗アニリンブルー抗血清を得た。その抗体価は4倍であつた。

実験例13

結合物として製造例10で得られたフクシンと牛血清アルブミンとの結合物を用いて実験例9に準じて抗フクシン抗血清を得た。その抗体価は4倍であつた。

適用例1

ウオ-カ-256腫瘍の切片(約2mm²)を複数

は時)の容積を求めた。

表2 がん増殖抑制効果

実験経過日 (日)	I 群 (7匹)	II 群 (7匹)	III 群 (5匹)	IV 群 (5匹)
1	1.03±0.94	1.25±0.03	1.43±0.12	0.35±0.05
2	1.22±0.10*	1.85±0.13	2.07±0.18	1.77±0.10
3	1.52±0.10**	2.45±0.23	2.67±0.23	2.36±0.21
4	2.09±0.21*	3.23±0.30	3.35±0.31	3.10±0.23
5	2.51±0.20*	4.05±0.27	4.32±0.30	4.22±0.25
6	3.10±0.30*	4.84±0.33	5.15±0.34	5.01±0.41
7	3.85±0.46*	5.74±0.32	6.23±0.40	6.04±0.61
8	4.49±0.57*	6.81±0.39	7.51±0.41	7.87±0.72
9	5.44±0.69*	8.04±0.45	8.87±0.41	8.98±0.10
10	5.23±0.54*	8.87±0.53	11.32±1.21	12.78±0.51

* II群に対する有意差 (P<0.05)

** III群に対する有意差 (P<0.005)

表2から明らかなようにI群は対照のII群に準じて治療開始2日目からがんの増殖が有意に抑制され、II、IV群に対しては治療1日目からがんの増殖が有意に抑制された。治療10日目ではI群のがんの増殖は無増殖群の増殖のそれの4.1%であつた。治療による各群の平均延命日数(腫瘍移植後の生存日数)はI群は29.9±2.0日及び

のウイスター系ラット(体重約250g)の大腸部腔内に移植した。8日後、盲腸で腫瘍の大きさに実質的な差のないように、ラットを群分けした(I群は7匹、II群は7匹、III群は5匹及びIV群は5匹)。これらのラットの腫瘍内にナフトールブルーブラックを分散させた生理食塩液(染料濃度5mg/ml)を腫瘍容積1ml当たり0.03mlを注射して注入した。その3時間後に尾静脈から、I群には実験例8で得られた抗ナフトールブルーブラック抗血清、II群にはウサギ正常血清及びIII群にはpH9.4の等張化リン酸緩衝液をそれぞれ、ラットの体重1g当たり0.005mlを注射した。この後の日数を治療日数とする。IV群は、腫瘍移植後、経口とした。腫瘍の容積を治療直後及び治療日数毎に測定した。容積はノギスで縦、横及び厚みを計り、これらの積で求めた。各群について、治療日数毎の容積から治療直後の容積を差し引いた値(増殖量:cm³)を表2にがん増殖抑制効果として示す。なお、IV群については、I乃至IIIの治療日数(又は時)にあわせた日(又

第3 がん増殖抑制効果

Ⅱ群は 23.0 ± 1.2 日で断頭間に有意差があった($P < 0.05$)。

応用例2

ナフトールブルーブラツクの代わりにボンソー3R及び実施例5で得られた抗ナフトールブルーブラツク抗血清の代わりに実施例9で得られた抗ボンソー3R抗血清を用いたこと以外は、応用例1に準じて行なつた。がん増殖抑制効果を表3に示す。なお、ラットのV群は抗ボンソー3R抗血清、IV群はモルモット正常血清及びIV群はpH7.4の等張化リン酸緩衝液による処理を行なつた。また、無処置群としては応用例1のIV群の結果を適用した。

以下参照

治療経過日 (日)	増殖量 (cm ³) (平均値±標準偏差)			
	V 群 (n=7)	Ⅲ 群 (n=7)	Ⅳ 群 (n=5)	IV 群 (n=5)
1	1.21±0.97	1.04±0.09	1.39±0.02	1.35±0.06
2	1.32±0.16	1.75±0.13	1.97±0.16	1.77±0.16
3	1.86±0.16	2.36±0.28	2.77±0.33	2.39±0.21
4	2.94±0.24	3.36±0.32	3.29±0.32	3.10±0.23
5	3.11±0.30	3.66±0.37	4.19±0.40	4.22±0.36
6	3.67±0.42	4.76±0.36	5.05±0.50	5.31±0.43
7	4.65±0.58	5.24±0.30	5.65±0.73	6.51±0.61
8	5.15±0.63	6.73±0.42	7.11±1.01	7.67±0.77
9	5.64±0.78	7.94±0.65	8.77±1.24	9.99±1.10
10	7.36±1.04	9.12±0.68	10.86±1.38	12.79±1.51

表3から明らかなように、Ⅰ群は対照のⅡ群に対して治療開始2日目からがんの増殖が抑制され始め、Ⅲ群、Ⅳ群に対しては治療1日目からがんの増殖が抑制された。治療10日目ではⅠ群のがん増殖は無処置群のⅣ群のそれの55%であった。治療による各群の平均延命日数(種別増殖後の容

命日数)はⅠ群は 27.0 ± 3.4 日及びⅡ群は 24.7 ± 2.6 日であった。

(発明の効果)

第1の発明に係る又は第2の発明により得られる新がん用抗血清を用いることにより、患者の個体差、がんの種類及び血液中のがん抗原の存在に関係なく、がんの治療を行なうことができる。

代理人 弁護士 若林邦彦